
ONE HEALTH &
RISK MANAGEMENT

VOL. 3, ISSUE 3
2022

MEDICAL SCIENCES

СИНТРОПИЯ – КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Генадие КАЛИН[1], Валерий ИСТРАТИ[1], Михаела СТОЙКА[1], Оксана СЫРБУ[1], Алина СКУРТУ[2], Анатолие СКОРПАН[1]

[1]Государственный Университет Медицины и Фармации «Николай Тестемицану», Кишинев, Республика Молдова

[2]Рыбницкая Центральная Районная Больница, Республика Молдова

Автор корреспондент: Михаела Стойка, e-mail: stoica.mihaela2296@gmail.com

DOI: 10.38045/ohrm.2022.3.02 CZU: 616.329/.33-008.821+616.12-008.331.1

Keywords: *syntropy, comorbidity, arterial hypertension, gastroesophageal reflux disease.*

SYNTROPIA – ACID-DEPENDENT DISEASES AND ARTERIAL HYPERTENSION

Introduction. *With syntropy of acid-dependent diseases (ADD) and arterial hypertension (AH), the pathology of the digestive system can exacerbate the course of AH and develop special conditions for increasing the risk of cardiovascular complications.*

Material and methods. *The study was conducted using the PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeley databases using the keywords: "syntropy", "comorbidity", "arterial hypertension", "acid-dependent diseases", "gastric ulcer", "gastroesophageal reflux disease".*

Results. *AH and ADD are quite often observed together, having, moreover, a conditioned commonality of the mechanisms of formation. The proximity of the location with the heart, the commonality of innervation, in the pathology of the esophagus, can create viscero-visceral reflexes and provoke arrhythmias, imitate coronary heart disease. Pathology of the upper gastrointestinal tract can lead to functional disorders of the cardiovascular system, manifested through the autonomic nervous system. The combined course of AH and ADD, observed, according to various sources, from 11.6% to 50.0%, is not just random, but may have pathogenetic and etiological patterns. Comorbidity of ADD and AH can enhance the development of the main pathological process and lead to disruption of adaptive mechanisms.*

Conclusions. *The syntropy of AH and ADD requires thorough scientific studies to discover and elucidate the pathogenetic features of the course and methods of better drug therapy.*

Cuvinte cheie: *sintropie, comorbiditate, hipertensiune arterială, boală gastroesofagiană de reflux.*

SINTROPIE – BOLI ACID-DEPENDENTE ŞI HIPERTENSIUNEA

Introducere. *Odată cu sintropia bolilor acido-dependente (BAD) și a hipertensiunii arteriale (HTA) este cunoscut faptul că, patologia sistemului digestiv poate agrava evoluția HTA și poate dezvolta condiții speciale pentru creșterea riscului de complicații cardiovasculare.*

Material și metode. *Studiul a fost realizat folosind bazele de date PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeley, cu utilizarea cuvintelor-cheie: „sintropie", „comorbiditate", „hipertensiune arterială", „boli acido-dependente", „ulcer gastric", „boală de reflux gastroesofagian".*

Rezultate. *HTA și BAD sunt diagnosticate deseori împreună, având în plus, o condiție comună a mecanismelor de acțiune. În patologia esofagului proximitatea și inervația comună cu inima poate crea reflexe viscero-viscerale, poate provoca aritmii și poate imita boala coronariană. Patologia tractului gastrointestinal superior poate conduce la tulburări funcționale ale sistemului cardiovascular, datorate activării sistemului nervos autonom. Asocierea HTA și BAD este relevată în diverse surse bibliografice, în limitele a 11,6-50,0%, cu diverse mecanisme patogenetice și etiologice. Comorbiditățile asociate BAD și HTA pot agrava patologia de bază și pot perturba mecanismele de adaptare.*

Concluzii. *Sintropia HTA și BAD necesită studii științifice aprofundate pentru decelarea multitudinii caracteristicilor patogenetice și a modalităților de îmbunătățire a managementului și a terapiei.*

АББРЕВИАТУРЫ: КЗЗ – кислотозависимые заболевания; **АД** – артериальное давление; **АГ** – артериальная гипертензия; **ГБ** – гипертоническая болезнь; **ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт; **ССС** – сердечно-сосудистая система; **ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания; **ГЭРБ** – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; **ЯБЖ** – язвенная болезнь желудка; **ВНС** –вегетативная нервная система; **ЭД** – эндотелиальная дисфункция; **АПФ** – ангиотензин превращающий фермент; **MCP-1** – белок хемотаксиса моноцитов 1; **СРБ** – С-реактивный белок; **АПФ** – ангиотензин превращающий фермент; **ВНС** – вегетативная нервная система; **ДПК** – двенадцатиперстная кишка; **ЯБ** – язвенная болезнь; **ЯБ ДПК** – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; **eNOS** – эндотелиальная синтетаза оксида азота; **iNOS** – индуцибельная синтетаза оксида азота; **NO** – оксид азота; **ДВС-синдрома** - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе актуальность проблемы коморбидного течения болезней остаётся значимой как для науки, так и для практичного здравоохранения (1, 2). Впервые термин «синтропия» использовали немецкие педиатры Мейнгард Пфаундлер и Луиза фон Зехт в 1921 году, которые нарекли синтропией взаимную склонность, тяготение двух заболеваний. Слово «синтропия» вошла в медицинский обиход, а его определение – это присутствие двух или более болезней объединённых между собой и развивающихся закономерно. Понятие «синтропия» широко применяется в медицинских исследованиях при изучении сочетанной патологии наравне с понятиями, как коморбидность и мультиморбидность (1, 3).

Артериальная гипертензия (АГ) или гипертоническая болезнь (ГБ), занимает главное место в структуре сердечно-сосудистых болезней, одна из актуальных проблем здравоохранения во всём мире. Распространенность её, достигает 40% у мужчин и 50% у женщин. В последнее время, не только сердечно-сосудистая патология причислена к числу так называемым болезням цивилизации «болезней адаптации», но к ним относят и кислотозависимые заболевания (КЗЗ). Из наиболее частых КЗЗ наблюдаются язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), которые диагностированы у 5-15% взрослого населения. Распространённость ЯБ ДПК в 15-20 раз выше ЯБЖ (2, 3). По статистическим данным, за 2019 год процент возникновения КЗЗ желудочно-кишечного тракта составил 2,98%. Частота совмещения ГБ и КЗЗ, по данным разных авторов, колеблется от 11,6% до 30%.

Таким образом, АГ и КЗЗ остаются главными нозологическими формами синтропии кардиологии и гастроэнтерологии.

Цель исследования: определить механизмы и анатомо-функциональные «мишени» сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системы у больных с данной синтропией.

Гипотеза исследования: патогенетические изменения лежат в основе развития данной синтропии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка методов исследования синтропии КЗЗ и АГ. Первоначально использовался исторический метод, который заключался в изучении эволюции синтропий во времени, затем описательный метод, который включал статьи с исследованием пациентов с этой синтропией. Исследование длилось 6 месяцев, в течение которых, через базы данных PubMed, Z-library, NCIB, Mendeley, Medscape изучили 250 источников. Из них были отобраны и обработаны 185 источников для проведения исследования. Отбор производился по годам публикации с 2010 по 2021 год. Критерии отбора включали: тип документа, публикация в отечественных и зарубежных журналах, находящихся в открытом доступе. По наличия текста были отобраны тезисные публикаций и публикации с полностью доступным текстом. Тип статьи был «Обзор литературы», «Обсервационные исследования» и «Клинические исследования» с использованием ключевых слов «синтропия», «коморбидность», «артериальная гипертензия», «кислотозависимые заболевания», «язвенная болезнь желудка», «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь». Были выбраны источники на английском, французском, русском и румынском языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кислотозависимые заболевания, включая га

строэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, имеют обширную распространённость в популяции, с тенденцией к увеличению, и занимают лидирующую позицию среди болезней желудочно-кишечного тракта. В гастроэнтерологии ГЭРБ принято считать болезнью 21-го века (4, 5) и входит в число первых 5 нозологий, которые влияют на качество жизни больных (6).

Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь проблема, занимающая главное место в структуре сердечно-сосудистых болезней, одна из актуальных проблем здравоохранения во всём мире. Распространенность её, достигает 40% у мужчин и 50% у женщин (7, 8). Сердечно-сосудистые заболевания и АГ, в частности, называют эпидемией XXI века. К сожалению, АГ страдает каждый пятый житель нашей планеты (около полутора миллиардов людей). Если раньше АГ диагностировалась у людей старше сорока лет, то теперь около 33,4% больных с АГ это молодые люди, 7,2% подростки и 2% дети (9).

Совмещение АГ и КЗЗ рождает новое состояние регуляторных систем организма. За последние годы всё чаще встречается ассоциация КЗЗ и ГБ. Синтропия их - не случайна, поскольку в течении этих нозологий обнаруживаются общие этиологические и патогенетические связи. Суточный профиль артериального давления и вариабельности частоты ритма сердца при синтропии данных нозологий, имеют ряд особенностей. Присутствие и прогрессирование воспалительных видоизменений слизистой оболочки пищевода и двенадцатиперстной кишки у данной категории пациентов содействует вырабатыванию определённого профиля артериального давления (10).

В современной медицине индивидуальный подход к пациенту диктует необходимость многостороннего исследования клинической картины основного, сопутствующих и перенесенных болезней, а также их комплексной диагностики и целесообразного лечения. На сегодняшний день, на этапе оказания амбулаторной и стационарной медицинской помощи пациенты с присутствием одновременно нескольких заболеваний составляют правило, а не исключение. Разнообразные нозологии все чаще приобретают статус коморбидности, меняя классическую клиническую картину любого из сопутствующих заболеваний, ухудшая качество жизни пациента. Поэтому, проблема ассоциированного течения болезней продолжает оставаться значимой как для науки, так и для практичного здравоохранения (11). Неуклонный рост числа больных, имеющих комбинированную патологию, может быть связанна как с увеличением и старением населения, так и с негативным воздействием социально-экономических характеристик общества. Очевидно, что нозологическая синтропия приобретает особенную актуальность по отношению к распространенным и социально-значимым болезням. В условиях каждодневной клинической практики доктор все чаще сталкивается с пациентами, имеющими комбинации ЯБ ДПК и ишемической болезни сердца, сахарного диабета и ЯБ ДПК, бронхиальной астмы и ЯБ ДПК, и в конце концов, АГ и КЗЗ. В последнее время, не только сердечно-сосудистая патология причислена к числу, так называемым, болезням цивилизации «болезней адаптации», но к ним относят и КЗЗ. Из них наиболее часто наблюдаются язвенная болезнь желудка ЯБЖ и ЯБ ДПК, составляющая от 5 до 15% взрослого населения. Данной патологией страдает примерно 10% жителей земного шара. Заболеваемость ЯБЖ и ЯБ ДПК составила 157,6 на 100000 населения. Пик возраст заболеваемости – 35-40 лет. Распространённость ЯБ ДПК в 15-20 раз выше, чем ЯБЖ (8). По статистическим данным, за 2019 год процент встречаемости КЗЗ желудочно-кишечного тракта составил 2,98%. Частота совмещения ГБ и КЗЗ, по данным разных авторов, колеблется от 11,6% до 30% (12, 13).

Кислотозависимые заболевания, к которым относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, это хронические рецидивирующие заболевания, требующие продолжительного лечения с целью предупреждения обострений и осложнений, а также улучшения качества жизни пациентов.

В настоящее время, довольно чётко разработаны стандарты лечения кислотозависимых состояний в период обострения, но ведение больных в период ремиссии и проведение лечебных мероприятий по принципам пролон-

гированного лечения или «по требованию», короткими курсами или в индивидуальном ритме с целью предупреждения рецидивов, требуют дальнейшего изучения и является существенной практической задачей клинической гастроэнтерологии.

Знание индивидуальных сторон фармакокинетики лекарственных препаратов и их кислото блокирующий эффект, создает основу для управления и контроля фармакотерапии пациентов с КЗЗ.

Таким образом, АГ и КЗЗ остаются главными нозологическими формами синтропий в кардиологии и гастроэнтерологии. В силу своей распространенности, данные болезни довольно часто наблюдаются сообща, имея к тому же обусловленную общность механизмов развития. Близость расположения с сердцем, общность иннервации, при патологии пищевода могут создать висцеро-висцеральные рефлексы и провоцировать аритмии и имитировать ишемическую болезнь сердца (14). Патология верхнего отдела ЖКТ может приводить к функциональным расстройствам ССС, проявляющимися через вегетативную нервную систему (ВНС). Учитывая вышеперечисленное, можно предположить, что ассоциированное течение АГ и КЗЗ, наблюдающееся от 11,6% до 50% (11), не просто случайность, а заболевание имеющее патогенетическое и этиологическое закономерности. Более того, допускается и взаимное обременение при совмещении данных нозологий. Коморбидность КЗЗ и АГ может усиливать развитие патологического процесса и приводить к нарушению адаптивных механизмов.

Суточный профиль артериального давления и вариабельность ритма сердца при коморбидности этих нозологий имеют ряд особенностей. Присутствие и прогрессирование воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода и двенадцатиперстной кишки у этой категории пациентов, способствуют вырабатыванию определённого профиля артериального давления.

Клиническое течение ГБ в совмещении с КЗЗ характеризуется более выраженной клинической симптоматикой и большей частотой гипертензивных кризов. Круглосуточные параметры АД у данных пациентов отличаются снижением вариабельности и недостаточным понижением АД в ночные часы. Мониторирование электрокардиограммы (Холтер ЭКГ) выявляет большую частоту наджелудочковой эктопической активности и синусовую аритмию при диагностически значимом удлинении электрической систолы желудочков, которая возникает у больных с КЗЗ (15). Морфофункциональное состояние сердца при совмещении АГ и КЗЗ, не отличается у пациентов с изолированной АГ (15).

Состояние системы гемостаза у больных с совмещенным течением АГ и КЗЗ также, не отличается от пациентов с изолированным течением заболеваний. Однако, КЗЗ на фоне АГ, приводят к усилению гиперкоагуляции, снижению тромбоцитов и фибринолитического потенциала, что необходимо анализировать с позиции хронического ДВС-синдрома (16, 17).

Артериальная гипертензия играет важную роль в патогенезе ЯБЖ (18). Так при сердечно-сосудистых болезнях нарушается тонус крупных сосудов, снижается сердечный выброс, превалирует спастический тип микроциркуляции.

Главные изменения в артериях – это, склеротическое уплотнение интимы и атрофия мышечного слоя. Стенка крупных артерий становятся толще и жестче. Вместе с гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов повышается экстрацеллюлярный матрикс, включающий преимущественно эластин и коллаген. В стенках сосудов формируются дистрофические и некробиотические изменения в виде набухания и некроза эндотелия, его слущивания и разрыхления базальной мембраны и увеличения плазматического пропитывания (19, 20).

Старению сосудов способствует утрата способности сосудистого эндотелия продуцировать зависимые расслабляющие факторы. Понижение растяжимости артерий может ослабить барорецепторную функцию, что сопутствует увеличению уровня норадреналина в плазме (19).

Численность мелких артерий, питающих слизистую оболочку желудка, снижается, часть внутриорганных артерий и шунтов облитерируется, сокращается площадь капиллярного русла. Всё это оказывает отрицательное влияние на поверхностный эпителий слизистой

оболочки, что приводит к межклеточному отеку, истончению, укорочению, извилистости желудочных желез, понижению общего количества клеток в железе (16).

На развитие структурно-функционального ремоделирования сердца и артериального кровотока у лиц с АГ и с совмещенной кислотозависимой патологией существенно влияют на характер и степень повреждения эзофагогастродуоденальной зоны.

При АГ хроническая гиперактивация ренин-альдостероновой системы, является основным фактором развития эндотелиальной дисфункции. Увеличение активности ангиотензин превращающего фермента (АПФ), размещенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина. Снижение стимуляции брадикининовых рецепторов эндотелия приводит к понижению продукции эндотелий зависимого фактора релаксации – оксида азота (NO). В результате структурно-функциональных изменений усиливается склонность сосудов к вазоконстрикции и нарушается их способность адекватно реагировать на сосудорасширяющие стимулы (20, 21).

Эффект ингибиторов АПФ связан с торможением активности ферментов ренин-альдостероновой системы.

Ингибиторы АПФ, являясь системными вазодилататорами и цитопротекторами, улучшают регионарное кровообращение, увеличивают фибринолитическую активность крови и владеют противовоспалительными свойствами. Протективное воздействие ингибиторов АПФ в отношении атеросклероза определено понижением уровня ангиотензина II и увеличением продукции оксида азота с улучшением функции эндотелия сосудов, что способствует возрастанию кровотока в желудке больше чем в 3 раза и снижению язвообразования слизистой оболочки желудка. Ингибиторы АПФ, улучшая показатели гемодинамики, нормализуют моторно-эвакуаторную функцию желудка (1).

С другой стороны, B-адреноблокаторы ликвидируют гемодинамическую перегрузку сердца и понижают вазопрессорные симпатоадреналовые эффекты (2).

Термином «функция эндотелия» или «эндотелиальная функция» обозначают способность эндотелиоцитов принимать участие в формировании обширного спектра вазоактивных веществ. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – один из наиболее значимых патогенетических механизмов многих болезней сердечно-сосудистой системы. Роль NO в поддержке сосудистого гомеостаза сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза, а также регуляции оксидативных процессов. Кроме того, оксиды азота (NO) характерны ангиопротекторные свойства, противовоспалительные и другие эффекты.

В норме эндотелий вырабатывает оксид азота при помощи эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина. Это нужно для поддержания нормального базального тонуса сосудов. В то же время NO располагает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, и предупреждая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза. NO владеет антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов. Таким образом, NO является универсальным ангиопротективным фактором (22).

Нарушение синтеза NO претендует на роль универсального механизма влияния различных проатерогенных факторов (гиперхолестеринемии, повышенного уровня окисленных липопротеинов низкой плотности, воспаление, механических факторов и др.) на эндотелий, который, с одной стороны, рассматривается как орган-мишень при АГ, а с другой – является источником повышения АД (5).

Важно отметить, что нормальный эндотелий оказывает противовоспалительное действие, например, NO-зависимое ингибирование адгезии лейкоцитов (4, 22). Ингибирование активности eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота) усиливает экспрессию молекул адгезии лейкоцитов и хемокинов, таких как белок хемотаксиса моноцитов 1 (MCP-1). Таким образом, дисфункция эндотелия, связанная с повышенной экспрессией цитокинов, может еще более усугубить сосудистое воспаление, которое, в свою очередь, может способствовать АГ (17).

При коморбидном течении ГБ и ЯБ на фоне постоянного многолетнего влияния предрасполагающих вредных факторов диагностируются нарушения функций сосудистого эндотелия с признаками развития системного воспаления, характеризующегося повышением общего содержания лейкоцитов, уровня CRP (С-реактивный белок). Все параметры можно рассматривать в качестве ранних предикторов формирования как ГБ, так и коморбидного течения данной патологии. Изучение патогенетической взаимосвязи параметров, характеризующей функции эндотелия и системный воспалительный эффект, позволяет выявить общие патогенетические механизмы, обуславливающие коморбидное течение гипертонической и КЗЗ. Особую актуальность обретает выявление ранних доклинических маркеров эндотелиальной дисфункции при синтропии – КЗЗ и ГБ.

ДИСКУСИИ

Для обеих нозологий предрасполагающими факторами развития это психоэмоциональное перенапряжение, нарушение режима питания, труда и отдыха (10). При ассоциированном течении кислотозависимых заболеваний и АГ временные и спектральные показатели вариабельности ритма сердца уменьшаются, достигая минимальных значений у больных с совмещением АГ и КЗЗ.

Коморбидное течение КЗЗ и АГ усиливает существующие изначально избыточные воздействия симпатической нервной системы у больных с АГ, приводя к парасимпатической недостаточности, и, в конечном результате, значительно ослабляя адаптационные возможности организма.

В норме эндотелий вырабатывает NO при помощи eNOS из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов. В то же время NO располагает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, и предупреждая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза. NO владеет антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов. Таким образом, NO является универсальным ангиопротективным фактором (22). Исследования А. Скурту (2016) продемонстрировали, что уровень метаболитов оксида азота в крови и в желудочном соке у больных страдающих ГЭРБ, значительно выше, чем у здоровых. Это возможно благодаря высокой активности iNOS. Известно, что высокий уровень оксида азота обладает повреждающим действием на окружающую ткань, вплоть до апоптоза (23).

Ассоциация АГ с кислотозависимыми заболеваниями более благоприятная для пациентов в плане переносимости АГ из-за значимо низкой гипертонической нагрузки, но, ввиду встречающегося чрезвычайного ночного понижения АД, а также значительного увеличения скорости утреннего подъема систолического и диастолического АД, оказывается неблагоприятной в прогностическом плане. Поэтому максимальную степень риска развития ССЗ следует ожидать у больных с АГ и КЗЗ.

У пациентов с совмещенным течением АГ и КЗЗ можно выявить существенную корреляционную связь параметров суточного мониторирования АД, вариабельности ритма сердца и клинико-эндоскопических характеристик КЗЗ. Это подтверждает влияние степени изменений слизистой эзофагогастродуоденальной зоны на течение АГ (10).

ВЫВОДЫ

1. Синтропия АГ и КЗЗ, с учетом своей высокой распространенности, требует проведения дальнейших научных исследований для обнаружения и разъяснения, как патогенетических особенностей течения, так и способов улучшения медикаментозной терапии у этой категории больных.
2. Ведение данной категории пациентов, требует более точного подбора антигипертензивных препаратов, коррекцию дозы, режима назначения с учетом степени эндоскопических изменений слизистой пищевода, желудка и ДПК.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не заявляют о конфликте интересов.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ

Авторы заявляют об отсутствии этическое подтверждение для данной статьи.

БЛАГОДАРНОСТИ И ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Инициативная работа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beljalov F.I. Dvenadcat' tezisov komorbidnosti [Twelve theses of comorbidity]. *Sochetannye zabolevanija vnutrennih organov v terapevtich-eskoj praktike: sb. nauchn. st. Irkutsk,* 2019;47-52.
2. Zvenigorodskaja L.A., Lazebnik L.B., Tarachenko Ju.V. Kliniko-diagnosticheskie osobennosti zabolevanij organov pishhevarenija u bol'nyh s soputstvujushhej patologiej serdechno-sosudistoj sistemyjuju [Clinical and diagnostic features of diseases of the digestive system in patients with concomitant pathology of the cardiovascular system]. *Jeksperim. i klin. gastrojenterol*. 2016;5:139-140.
3. Uspenskij Ju.P. Problema sochetannoj patologii v klinike gastrojenterologii [The problem of combined pathology in the clinic of gastroenterology]. *Gastrojenterologija*. 2015;3-4:33-36.
4. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2005;54(5):710-7. doi:10.1136/gut.2004.051821
5. Diculescu M. Boala de reflux gastroesofagian [Gastroesophageal reflux disease]. *Stetoscop*. 2003;18. Available at: http://www.stetoscop.ro/arhiva/2003/18/perspectiveterapeutice.php [Accessed 14.05.2021].
6. Pace F, Bianchi Porro G. Utilisation d´index de qualité pour la prise en charge du reflux gastro-œsophagien et l´évaluation des effets thérapeutiques. *Acta endoscopica*. 2008;38(3):229-241.
7. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68. doi:10. 1001/jama.2013.184182
8. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki [Federal State Statistics Service] (jelektronnyj resurs).: Available at: https: rosstat.gov.ru [Accessed 21.01.2021].
9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55.
10. Kitaeva E.A., Tuev A.V., Hlynova O.V. Variabel'nost' ritma serdca u pacientov s arterial'noj gipertenziej v sochetanii s kislotozavisimymi zabolevanijami [Heart rate variability in patients with arterial hypertension in combination with acid-dependent diseases]. *Permsk. med. zh*. 2017;27(5):26-32.
11. Smirnov Ju.V. Jepidemiologicheskie aspekty sochetanija arterial'noj gipertonii i jazvennoj bolezni [Epidemiological aspects of the combination of arterial hypertension and peptic ulcer]. *Terapevticheskij arhiv*. 2001;2:48-52
12. Krylov A. A. K probleme sochetaemosti zabolevanij [To the problem of compatibility of diseases]. *Klinicheskaja medicina*. 2017;1:56-68.
13. Tuev A.V. *Arterial'naja gipertonija i associirovannye s nej zabolevanija* [Arterial hypertension and associated diseases]. Perm': Press-tajm, 2017.
14. Golovach I.Ju. Vlijanie protivojazvennoj terapii pri gastroduodenal'noj patologii na sostojanie serdechnososudistoj sistemy [Influence of antiulcer therapy in gastroduodenal pathology on the state of the cardiovascular system]. *Ros. zh. gastrojenterol., gepatol., koloproktol*. 2016;4:26.
15. Kuzmina A.Ju. Sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy pri patologii verhnego otdela zheludochno-kishechnogo trakta [The state of the cardiovascular system in the pathology of the upper gastrointestinal tract]. *Lechashhij Vrach*. 2016;4:12-15.
16. Virdis A, Taddei S. Endothelial aging and gender. *Maturitas*. 2012 Apr;71(4):326-30. doi:10.1016/j.maturitas.2012.01.010
17. Wolin MS, Ahmad M, Gupte SA. The sources of oxidative stress in the vessel wall. *Kidney International.* 2005;6: 1659-61. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.00257.X
18. Menguy R, Masters YF. Influence of cold on stress ulceration and on gastric mucosal blood flow and energy metabolism. *Ann Surg*. 1981;194(1):29-34. doi:10.1097/00000658-198107000-00006
19. Lundberg J.O, et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nat Chem Biol.* 2009;5(12):865-9. doi:10.1038/nchembio.260
20. Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions in hypertension: when prostacyclin becomes ugly. *Hypertension*. 2011;57(3):526-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165100
21. Celermajer D.S, Sorensen K, Goocb V.M, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.

Lancet. 1992;340(8828):1111-5. doi:10.1016/0140-6736(92)93147-f
22. Ignarro L.J. Nitric oxide, second edition: biology and pathobiology. *Academic Press.* 2010. doi:10.1016/C2009-0-02264-8
23. Scurtu A. Particularităţile clinico-paraclinice ale bolii de reflux gastroesofagian în raport cu metabolismul şi polimorfismul genetic al oxidului nitric [Clinical-paraclinical features of gastroesophageal reflux disease in relation to the metabolism and genetic polymorphism of nitric oxide]. Teză de doctor în ştiinţe medicale, Chişinău, 2016.

Дата получения рукописи: **31/01/2022**
Дата принятия к публикации: **16/06/2022**